




COMPOSITION FOR TOPICAL APPLICATION, COMPRISING GLYCOSYLATED HYDROXYSTILBENE, AND ITS USE

Patent number: JP2002080372
Publication date: 2002-03-19
Inventor: PRUCHE FRANCIS; BERNARD DOMINIQUE; MEHUL BRUNO
Applicant: OREAL
Classification:
- international: A61K31/7034; A61K7/00; A61K7/48; A61K35/66; A61K35/78; A61K45/00; A61P17/00; A61P43/00; C07H15/203
- european:
Application number: JP20010230676 20010730
Priority number(s): FR20000010008 20000728

Also published as:

 EP1175888 (A2)
 US2002051799 (A1)
 FR2812195 (A1)
 EP1175888 (A3)
 CA2354107 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2002080372

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a composition or the like capable of effectively utilizing hydroxystilbene by eliminating the deficiency accompanied with the utilization of the hydroxystilbene. SOLUTION: This composition for topical application contains a glycosylated hydroxystilbene of general formula (I) [wherein, (n) is an integer of 1-5; (m) is an integer of 0-5; and Z and Z' may be same or different, and is each a hydrogen atom or a glucosyl group, with the proviso that at least one of the Z and Z' is the glucosyl group].

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-80372
(P2002-80372A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7034		A 6 1 K 31/7034	4 C 0 5 7
7/00		7/00	F 4 C 0 8 3
			W 4 C 0 8 4
7/48		7/48	4 C 0 8 6
35/66		35/66	4 C 0 8 7
審査請求 有 請求項の数18 O L (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-230676(P2001-230676)
 (22) 出願日 平成13年7月30日(2001.7.30)
 (31) 優先権主張番号 0 0 1 0 0 0 8
 (32) 優先日 平成12年7月28日(2000.7.28)
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 391023932
 ロレアル
 LOREAL
 フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
 (72) 発明者 フランシス プリュシュ
 フランス国 60300 サンリス, アヴェニュ
 ー ドゥ ラ ノネット 17
 (72) 発明者 ドミニク ペルナール
 フランス国 75015 パリ, リュ ボール
 パリュエル 48
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆 (外1名)

最終頁に続く

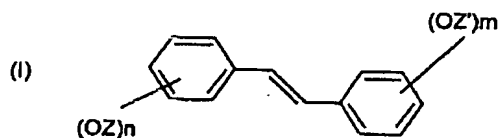
(54) 【発明の名称】 グルコシル化ヒドロキシステルベンを含有する局所適用用組成物とその使用

(57) 【要約】

【課題】 ヒドロキシステルベンの利用に伴う不具合を
 解消してこれを効果的に利用できるようにした組成物等
 を提供する。

【解決手段】 以下の一般式 (I) :

【化1】

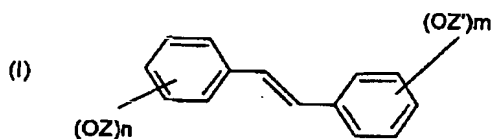


【上式中、nは1から5の整数であり、mは0から5の
 整数であり、ZとZ'は同一又は異なっていてもよく、
 水素原子又はグルコシル基を表し、Z又はZ'の少なく
 とも一つがグルコシル基である】のグルコシル化ヒドロ
 キシステルベンを含有せしめて局所適用用組成物とす
 る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) :

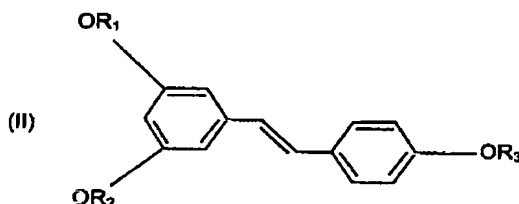
【化1】



〔上式中、 n は1から5の整数であり、 m は0から5の整数であり、 Z と Z' は同一又は異なっているもよく、水素原子又はグルコシル基を表し、 Z 又は Z' の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕のグルコシル化ヒドロキシスチルベンを含有する局所適用組成物。

【請求項2】 グルコシル化ヒドロキシスチルベンが、次の一般式 (II) :

【化2】



〔上式中、 R_1 、 R_2 と R_3 は、同一又は異なっているもよく、ヒドロキシル基又はグルコシル基を表し、少なくとも R_1 又は R_2 又は R_3 の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕の化合物「グルコシル化レスベラトロール」である請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 グルコシル化ヒドロキシスチルベン又は該化合物の混合物が、以下の化合物の群:

- 3,4'-ジヒドロキシスチルベン-5-O- β -グルコシド、
- 3,5-ジヒドロキシスチルベン-4'-O- β -グルコシド、
- 4',5-ジヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、
- 4'-ヒドロキシスチルベン-3,5-O- β -ジグルコシド、
- 5-ヒドロキシスチルベン-3,4'-O- β -ジグルコシド、
- 3-ヒドロキシスチルベン-4',5-O- β -ジグルコシド、
- スチルベン-3,4',5-O- β -トリグルコシド、
- 4'-メトキシ-3',5-スチルベンジオール-3-O- β -グルコシド、
- 3,5,4'-トリヒドロキシスチルベン-2-O- β -グルコシド、
- 3',4,5'-トリヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、
- 5-ヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、

- 3-ヒドロキシスチルベン-5-O- β -グルコシド、
 - スチルベン-3,5-O- β -ジグルコシド、
- から選択される請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 グルコシル化レスベラトロールが4',5-ジヒドロキシスチルベン-3-O- β -D-グルコシドである請求項2に記載の組成物。

【請求項5】 グルコシル化レスベラトロールがインビトロ培養されたビティス・ヴィニフェラの細胞から単離されたことを特徴とする請求項2又は4に記載の組成物。

【請求項6】 グルコシダーゼの活性化剤を更に含有することを特徴とする請求項1ないし5の何れか1項に記載の組成物。

【請求項7】 グルコシダーゼの活性化剤が1-O-メチル- β -D-グルコピラノシドであることを特徴とする請求項6に記載の組成物。

【請求項8】 0.01%から10%、好ましくは0.1%から5%のグルコシダーゼの活性化因子を含有することを特徴とする請求項6又は7に記載の組成物。

【請求項9】 1種のグルコシダーゼの阻害剤を更に含有することを特徴とする請求項1ないし5の何れか1項に記載の組成物。

【請求項10】 グルコシル化ヒドロキシスチルベンが植物抽出物であることを特徴とする請求項1ないし9の何れか1項に記載の組成物。

【請求項11】 グルコシル化レスベラトロールが、ビティス・ヴィニフェラの組織又はポリゴナム・カスピデイタム (*Polygonum cuspidatum*) の組織、特にブドウの皮からの抽出物であることを特徴とする請求項10に記載の組成物。

【請求項12】 グルコシル化ヒドロキシスチルベンがワイン抽出物であることを特徴とする請求項1ないし9の何れか1項に記載の組成物。

【請求項13】 4から7のpHに処方されることを特徴とする請求項1ないし12の何れか1項に記載の組成物。

【請求項14】 0.01%から10%、好ましくは0.1%から5%のグルコシル化ヒドロキシスチルベンを含有することを特徴とする請求項1ないし13の何れか1項に記載の組成物。

【請求項15】 請求項1ないし14の何れか1項に記載の組成物を皮膚に適用することにより角質層にヒドロキシスチルベンを放出する美容処理方法。

【請求項16】 皮膚の色素沈着に抗し、皮膚と毛包の老化の兆候を予防し、顔の色艶を改善し、顔の皮膚を滑らかにし、皮膚のシワと小ジワを予防し又は手入れし、表皮再生プロセスを活性化するための、請求項1ないし14の何れか1項に記載の局所適用組成物の一つを皮膚に適用することによる、ヒドロキシスチルベンの前駆体としてのグルコシル化ヒドロキシスチルベンの使用。

【請求項17】 請求項15の方法によるヒドロキシシスチルベンの前駆体としてのグルコシル化ヒドロキシシスチルベンの使用。

【請求項18】 局所適用用組成物におけるヒドロキシシスチルベンの前駆体としてのグルコシル化ヒドロキシシスチルベンの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、グルコシル化ヒドロキシシスチルベン、特にグルコシル化レスベラトロールのヒドロキシシスチルベン先駆体としての使用、グルコシル化ヒドロキシシスチルベンを含有する局所適用用組成物、及びグルコシル化ヒドロキシシスチルベンを含有する組成物を局所的に適用することにより角質層へヒドロキシシスチルベンを連続的に放出する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】スチルベン類とグルコシル化スチルベン類は、植物、本質的には種子植物において産生され、フィトアレキシンの名称で知られる抗生物質の分子群に属する。その中で、文献によく見出される例はレスベラトロール、つまり3,4',5-トリヒドロキシステイルベンである。

【0003】レスベラトロールは、単純（トリヒドロキシシスチルベン）又はグルコシル化された（例えば、ピセイド（piceid）、ポリダチン（polydatine）又は4',5-ジヒドロキシシスチルベン-3-O-β-モノ-D-グルコシド）形態で多くの植物と果実中に自然に存在する。とりわけ、ブドウの皮に（Vrhovsek 等, Am. J. Enol. Viti c., Vol.48, No.2, 1997）、あるいは、ビティス・ヴィニフェラ（vitis vinifera）のインビトロ培養物の上清（surnageants）に（Teguo等, J. Nat. Prod, 61, 655-657, 1998）、単純な及びグルコシル化された、二種の形態で存在する。β-グルコシダーゼの存在下で、レスベラトロールは放出される。この反応は、例えばブドウの皮のレベルでは、植物において自然に生じる。赤ワインの発酵（アルコール発酵）の過程では、この反応は酵母のグリコシダーゼによって実現されるが、これは完全に行われるのではなく、グルコシル化誘導体の大部分が未反応のまま残る。グルコシル化形態はワインによって様々な量で存在し、ピノ・ノワール（Pinot Noir）のある変種は専らグルコシル化ヒドロキシシスチルベンを含んでいる（Soleas等, Clinical Biochemistry, vol.30, Mars 1997）。

【0004】インビトロとインビボでの別の研究では、ヒドロキシシスチルベンに興味深い生物学的性質、特に抗炎症性、抗酸化性、抗突然変異誘発性と、脂質の代謝と血小板の凝集に対するその影響が明らかにされた（Soleas等, 1997; Jang等, Science, vol.275, 10 Janvier 1997）。その性質は、その化合物を含む化粧品組成物を実現することにおいて有効に利用されている。例えば、

皮膚の老化の兆候に抗し、皮膚を滑らかにし、あるいはシワやコジワを手入れするためのレスベラトロールを含有する化粧品組成物とその用途が記載されている（Unilever, N.V.の国際公開第99/04747号）。同様に、レスベラトロールのエステル誘導体の取得方法とレスベラトロール前駆体としての化粧品組成物の使用も記載されている（Caudalieの国際公開第99/03816号）。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】その興味深い性質にもかかわらず、ヒドロキシシスチルベンは、化粧品としては、とりわけ、その利用に際していくつかの不具合を有している。しかして、ヒドロキシシスチルベン、皮膚の細菌叢の酵素の作用で酸化し、興味深い特性が失われる。更に、ある種のヒドロキシシスチルベン、エタノール中で溶解しないし安定でもないため、化粧品の製剤に使用することができない。そのようなヒドロキシシスチルベン、更に費用を要する原料でもある。

【0006】この活性成分のいくつかの不具合を解消し、主として皮膚の領域においてヒドロキシシスチルベンに興味深い性質を活用するために、本発明者等は、いくつかの誘導体に興味を抱いた。ヒトにおいて、皮膚又は毛包の領域、特に角質層に存在する酵素がヒドロキシシスチルベンをグルコシル化誘導体へ変換することができ、このヒドロキシシスチルベンが皮膚へ局所適用したヒドロキシシスチルベンと同等以上であることが実証された。

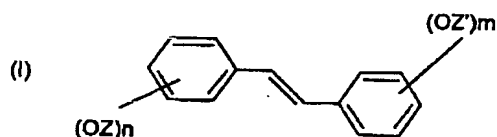
【0007】実験の最初のアプローチ段階では、発明者等はレスベラトロールより安定性があり、可溶であるという利点を持ち、化粧品組成物に使用するのに更に適しているグルコシル化レスベラトロールに興味を持った。それは更にいくつかの植物中で自然に存在し、容易に抽出できる。しかし、ある研究はグルコシル化形態が非グルコシル化形態より劣る抗酸化性を有していることが示されている（Teguo等, 1998）。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、ヒドロキシシスチルベン誘導体が、局所適用に適した化粧品用、皮膚科学的あるいは製薬的組成物中において活性成分として使用でき、皮膚、特に角質層の内在性のグルコシダーゼの作用により、有利な性質を持った活性な化合物がインビボで放出され、（良好な細胞酸化処理による）微小循環の面で好ましい効果、特にインビボでの抗酸化効果及び／又は抗炎症効果を奏しうることを実証した。

【0009】本発明は、以下の一般式（I）：

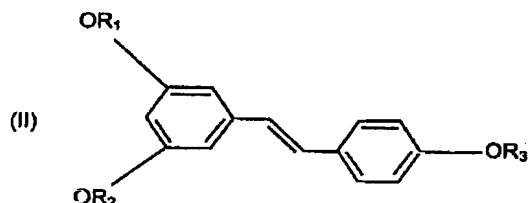
【化3】



〔上式中、 n は1から5の整数であり、 m は0から5の整数であり、 Z と Z' は同一又は異なっているもよく、水素原子又はグルコシル基を表し、 Z 又は Z' の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕のグルコシル化ヒドロキシスチルベンを含有する局所適用に適した組成物を対象とする。上記化合物はシス又はトランス形であってもよい。発明では、ヒドロキシスチルベンという用語は、ヒドロキシアシル化誘導体と式(I)の化合物を共に含む。

【0010】本発明に係る組成物の実施において特に好適なヒドロキシスチルベン誘導体は、例えば、インビボでレスベラトロールに変換される条件下で使用されるグルコシル化レスベラトロールを含む。本出願において用いられる「グルコシル化レスベラトロール」という表現は、以下の式(II)：

〔化4〕



〔上式中、 R_1 、 R_2 と R_3 は、同一又は異なっているもよく、ヒドロキシル基又はグルコシル基を表し、少なくとも R_1 又は R_2 又は R_3 の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕の全てのレスベラトロール誘導体化合物を含む。

【0011】グルコシル化ヒドロキシスチルベンの例は：

- 上記の式に対応する化合物で、特に、3,4'-ジヒドロキシスチルベン-5-O- β -グルコシド；3,5-ジヒドロキシスチルベン-4'-O- β -グルコシド；4',5-ジヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド；4'-ヒドロキシスチルベン-3,5-O- β -ジ-グルコシド；5-ヒドロキシスチルベン-3,4'-O- β -ジ-グルコシド；3-ヒドロキシスチルベン-4',5-O- β -ジ-グルコシド及びスチルベン-3,4',5-O- β -トリ-グルコシド、
- 4'-メトキシ-3',5-スチルベンジオール-3-O- β -グルコシド、
- 3,5,4'-トリヒドロキシスチルベン-2-O- β -グルコシド、
- 3',4,5'-トリヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、
- ビノシルビングルコシド、特に以下の化合物：5-ヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、3-ヒド

ロキシスチルベン-5-O- β -グルコシド又はスチルベン-3,5-O- β -ジ-グルコシドである。

【0012】本発明は、ヒドロキシスチルベンのD又はL形グルコシドあるいはそれらの形態のラセミ体混合物に関する。好ましくは、本発明はD形に関する。本発明の非常に好ましい化合物は、4',5-ジヒドロキシスチルベン-3-O- β -D-グルコシドである。本発明の特定の実施形態では、本組成物はグルコシル化ヒドロキシスチルベンの混合物と好ましくはグルコシル化レスベラトロールのファミリーに属する化合物の混合物を含む。

【0013】本発明は、例えば化粧品又は製薬の分野において、グルコシル化ヒドロキシスチルベン、特に上述の特定された化合物の化合物の一つ又は該化合物の混合物の、局所的経路による投与を提案する。従って、本発明は、グルコシル化ヒドロキシスチルベン、特に上述の特定された化合物の化合物の一つ又は該化合物の混合物を含有する組成物の局所的適用により、角質層にヒドロキシスチルベンを連続的に放出する方法を提供する。

【0014】本発明の実施において、グルコシル化ヒドロキシスチルベン、特に上述の特定された化合物の化合物の一つ又は該化合物の混合物は、植物又は植物の一部から抽出されうる。それらはまた化学的方法により合成することもできる。発明に係る組成物の調製において、グルコシル化ヒドロキシスチルベンは、植物又は植物を含む材料から単離する場合、以下の科の植物：ブドウ科、セリ科、フトモモ科、フタバガキ科(Dipterocarpaceae)、カヤツリグサ科、グネツム科(Gnetaceae)、マメ科、イネ科、セリセアエ科(Sericeae)、ヘモドラセアエ科(Haemodoraceae)、バショウ科、タデ科、マツ科、クルプレッサセアエ科(Crupressaceae)、ジャケツイバラ科、ポアセアエ科(Poaceae)、ナス科が使用される。更に特に、それらはビティス・ヴィニフェラ(Vitis vinifera)又はポリゴナム・カスピデイタム(Polygonum cuspidatum)の組織から単離され、好ましくは、ブドウの皮から単離される。それらは、ワインのようなブドウから誘導された産物から抽出されうる。

【0015】グルコシル化ヒドロキシスチルベン、特に上述の特定された化合物の化合物の一つ又は該化合物の混合物は抽出され得、かつA.L. Waterhouse (Phytochemistry vol.37 p.571(1994))の抽出方法により精製されうる。本発明に係る組成物の実施において、ヒドロキシスチルベンの好ましい形態はグルコシル化レスベラトロールである。グルコシル化レスベラトロールの濃縮分画を得るための簡単な方法は、メタノール及び／又はエタノール／水の抽出からなる。例えば、100gのポリゴナム・カスピデイタム(Polygonum cuspidatum)を800mlの水と200mlのエタノールと混合し、その混合物を4℃で12時間激しく攪拌した後、濾過する。この濾過により、たとえば、石油のエーテルを取り除くことができ、水を取り出すか、これを行わず蒸発さ

せる。

【0016】グルコシル化レスベラトロールは、またビティス・ヴィニフェラの細胞のインビトロ培養から抽出できる。グルコシル化レスベラトロールの抽出方法は、一方で、Teguo等(Teguo 等, 1998) によって、又は国際公開第99/03816号の特許出願中に記載されている。本発明において、グルコシル化ヒドロキシステルベン、特に上述の特定された化合物の一つ又は該化合物の混合物は、組成物の全重量の0.01%から10%を占め、更に好ましくは組成物の全重量の0.1%から5%を占める。本発明の組成物は、クリーム、軟膏、エマルジョン、ゲルあるいはローションの形態で提供される。

【0017】発明に係る組成物の一つの利点は、グルコシル化ヒドロキシステルベン（生物変換）、特に上で特定された化合物の一つ又は化合物の混合物、更には特にグルコシル化レスベラトロールからヒドロキシステルベンを放出させる酵素反応の反応速度を調節することができることにある。本組成物はグルコシダーゼの活性化剤（アクチベーター）又は抑制剤（インヒビター）又は生物変換の反応速度を調節可能な任意の生成物を含有する。活性化剤が、特に内在性のグルコシダーゼの活性を活性化させるために化粧品又は製薬用組成物に添加される。このような活性化剤は例えば1-O-メチル-β-D-グルコピラノシドである。該活性化剤は組成物の全重量の0.01%から10%の間、更に好ましくは組成物の全重量の0.1%から5%を占める。

【0018】本発明の好適な実施形態においては、本発明に係る組成物は、皮膚に近いpHを持ち、好ましくは4から7である。これは、本発明に係る組成物を皮膚に対して非常に適合するものとする。本発明に係る組成物は局所適用用であって、適切な媒体として、生理学的に許容可能な媒体を含有する。生理学的に許容可能な媒体とは、皮膚、粘膜（喉の裏側と唇を含む）、爪及び／又はケラチン繊維（髪と睫毛）と適合性のある媒体を意味するものと理解される。

【0019】更に、知られているようにして、本発明の組成物は、親水性活性化剤又は親油性活性化剤、防腐剤、抗酸化剤、香水、フィラー、着色物質（顔料又は着色料）、日光遮蔽剤、溶媒及び脂質小胞体のような化粧品用及び／又は製薬の分野で常套的なアジュバントを含むことができる。該アジュバントは化粧品又は皮膚科の分野において一般的な割合で使用され、たとえば、組成物の全重量の0.01%から20%であり、これらは、それらの性質に応じて組成物の水性相中あるいは油性相中に又は更に小胞体中に導入される。もちろん、当業者であれば、本発明の組成物に固有の有利な特性が、考えられる添加により悪影響を受けないか、実質的には受けないように留意して、この又はこれらの任意の添加剤及び／又はその量を選択するであろう。

【0020】サンスクリーン剤は好ましくは、有機スク

リーン剤及び／又は無機スクリーン剤から選択される。有機スクリーン剤としては、とりわけ、ケイ皮酸誘導体、サリチル誘導体、ショウノウ誘導体、トリアジン誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、β,β-ジフェニルアクリレート誘導体、p-アミノ安息香酸誘導体、国際公開第93/04665号なる出願に記載されたシリコーン遮蔽剤及びポリマー遮蔽剤又は欧州特許出願公開第0487404号に記載された有機スクリーン剤を挙げることができる。

【0021】無機スクリーン剤としては、とりわけ、被覆又は非被覆の金属酸化物の顔料及びナノ顔料（一次粒子の平均粒子径：一般的に5nmから10nm、好ましくは10nmから50nm）、例えば、UV線を物理的に阻止（反射及び／又は拡散）することによって作用するそれ自体よく知られた光保護薬剤であるチタン（アモルファス又はルチル型及び／又はアナターゼ型の結晶）、鉄、亜鉛、ジルコニウム又はセリウムの酸化物を挙げることができる。ちなみに常套的な被覆剤はアルミナ及び／又はステアリン酸アルミニウムである。これらの被覆又は非被覆の金属酸化物のナノ顔料は特に欧州特許出願公開0518772号及び同第0518773号に記載されている。

【0022】UV-A及び／又はUV-B領域に活性のある付加的なサンスクリーン剤の例としては：

- p-アミノ安息香酸、
- オキシエチレン化(25モル)されたp-アミノ安息香酸、
- p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、
- N-オキシプロピレン化されたp-アミノ安息香酸エチル、
- p-アミノ安息香酸グリセロール、
- サリチル酸ホモメンチル、
- サリチル酸2-エチルヘキシル、
- トリエタノールアミンサリチラート、
- 4-イソプロピルベンジルサリチラート、
- 4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン（GIVAUDAN ROUREのバルソール1789）、
- p-メトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル（GIVAUDAN ROUREのバルソールMCX）、
- 4-イソプロピルジベンゾイルメタン（メルク社のユーソレックス8020）、
- アントラニル酸メンチル、
- 2-エチルヘキシル-2-シアノ-3,3'-ジフェニルアクリレート（BASF社のユビヌルN539）、
- エチル-2-シアノ-3,3'-ジフェニルアクリレート、
- 2-フェニルベンゾイミダゾール-5-スルホン酸とその塩類、
- 3-(4'-トリメチルアンモニウム)-ベンジリデン-ボルナン-2-オン-メチルスルファート、

- 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン (BASF社のユビナルMS40)、
- 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホナート (BASF社のユビナルMS40)、
- 2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン (BASF社のユビナル400)、
- 2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン (BASF社のユビナルD50)、
- 2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン (NORQUAY社のHELISORB II)、
- 2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、
- 2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、
- α -(2-オキソボルン-3-イリデン)-トリル-4-スルホン酸とその塩類、
- 3-(4'-スルホ)ベンジリデン-ボルナン-2-オンとその塩類、
- 3-(4'-メチルベンジリデン)-d,1-ショウノウ、
- 3-ベンジリデン-d,1-ショウノウ、
- ベンゼン-1,4-ジ(3-メチリデン-10-ショウノウスルホン酸)とその塩類 (シミー社のメキシソリルSX)、
- ウロカニン酸、
- 2,4,6-トリス-[p-(2'-エチルヘキシル-1'-オキシカルボニル)アニリノ]-1,3,5-トリアジン、
- 2-[p-(ターチオブチルアミド)アニリノ]-4,6-ビス[p-(2'-エチルヘキシル-1'-オキシカルボニル)アニリノ]-1,3,5-トリアジン、
- 2,4-ビス[(4-2-エチルヘキシルオキシ)]-2-ヒドロキシフェニル-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン、
- N-[(2及び4)-[(2-オキソボルン-3-イリデン)メチル]ベンジル]アクリルアミドのポリマー、
- 4,4'-ビス-ベンズイミダゾリルフェニレン-3,3',5,5'-テトラスルホン酸とその塩類、
- 2,2'-メチレン-ビス[6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール]、
- マロネート官能基を持つポリオルガノシロキサン、を挙げることができる。

【0023】本発明の組成物において使用されうる溶媒としては、例えば、オクチルドデカノールを挙げることができる。組成物の所望の流動性に依じて、クレー、多糖類ガムとその誘導体 (キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルグアー)、カルボキシビニルポリマーつまりカーボマー、セビック社によりセピゲル305の名で商品化されているポリアクリルアミド及びヘキスト社によってホスタセリン (HOSTACERIN) AMP Sの名で商品化されている製品のような少なくとも部分的に網状化されたアクリルアミドメチルプロパ

ンスルホン酸のポリマーのような又は複数のゲル化剤をそこに加えることができる。該ゲル化剤は一般に組成物の全重量に対して0.1%から10%の濃度で、好ましくは0.1%から5%で、最適には0.1%から3%で使用される。

【0024】本発明は更に皮膚の色素沈着をコントロールするため、皮膚と毛包の老化の兆候を予防するため、顔の色艶を改善するため、顔の皮膚を滑らかにするため、皮膚のシワとコジワを処理又は予防するために、又は、表皮の再生プロセスを刺激するために、上述したような組成物を皮膚に適用することからなる美容処理方法を対象とする。本発明は、化粧品又は製薬組成物の局所適用によるヒドロキシルスチルベン-3-オ- β -D-グルコシドの化合物又は化合物の混合物の使用を対象とする。以下の実施例は、角質層の可溶抽出物の存在下でのグルコシル化レスベラトロールからのレスベラトロールの放出、並びに、本発明を制限することなく、本発明に係る組成物の実施形態を例証するものである。

【0025】実施例1: この実施例は角質層又は毛包ホモジェネートの抽出物の存在下でグルコシル化レスベラトロールからレスベラトロールを放出することが可能であることを示す。更に、グルコシダーゼの活性化剤の添加は加水分解反応を高めるのに重要なものであることを示す。グルコシル化レスベラトロール (4',5-ジヒドロキシルスチルベン-3-オ- β -D-グルコシド) (APIN Chemicals N17555p, 29 D. Milton Park, Abingdon, Oxon, United Kingdom) は、角質層の抽出物又は引き抜くことによって採取した毛包ホモジェネートの存在下でインキュベートされる。正確な実験条件では、チロシナーゼに対するレスベラトロールの親和力は、グルコシル化レスベラトロールより優れている。この性質が、有利にはチロシナーゼの存在下で255nmにて放出されるレスベラトロールを測定するために利用される。本方法は、A. A. Calderon: A spectrophotometric assay for quantitative analysis of the oxidation of 4-hydroxystilbene by peroxidase-H₂O₂ systems; J. of Biochem. and Biophys. (1990) Methods 20: 171-180に記載された方法を適合化された。

【0026】1. 使用した材料と溶液

- 4',5-ジヒドロキシルスチルベン-3-オ- β -D-グルコシド: エタノール中に1mM
- レスベラトロール (シグマR5010): エタノール中1mM
- チロシナーゼ (シグマT7755) 600単位/m l PBS
- PBS中に活性化剤: 1-O-メチル- β -D-グルコピラノシド (Biosynth: Biochemica et synthetica) 1mM
- PBS緩衝液、pH7.2

角質層の細胞の抽出は、PBS（約20cm²の領域に対して10ml）の存在下で削り取ることによって採取される。次に、角質層の溶液を得るために0.22μmのフィルターで濾過する。5の毛包をヒトから引き抜くことによって採取し、毛包ホモジェネートを得るために100μLのPBS中でホモジェナイズした。

【0027】400μLの角質層の溶液を活性化剤（25ml）を伴い及び伴わないでグルコシル化レスベラトロール（50μl）の存在下でインキュベートした。20μlの毛包のホモジェネートを、活性化剤（10μl）を伴い及び伴わないでグルコシル化レスベラトロール（50μl）の存在下でインキュベートした。容積をPBSを加えて500μlに調整し、37℃で5時間保

って25℃までインキュベートする。200μlのアリコートが採取され、10μlのチロシナーゼが加えられる。独立した2回の測定は、10分間の255nmでの光学密度の評価と勾配（60から300秒）の計算によって実施される。同じ条件で、一連の標準体を、200μlに調整された容積中に所定のレスベラトロール（1；2.5；5；7.5及び10μl）を含めることにより調製する。

【0028】2. 結果

次の表1は、グルコシル化レスベラトロールの、単独で、又は2種の異なる濃度のグルコシダーゼの活性化剤（1-O-メチル-β-D-グルコピラノシド）の存在下でのインビボ試験の結果を表している。

表1:

角質層

放出されたレスベラトロール:

・活性化剤なし	2.85nmol
・活性化剤0.5mM	5.65nmol (+98%)
・活性化剤0.1mM	4.00nmol (+40%)

毛包ホモジェネート

放出されたレスベラトロール

・活性化剤なし	6.15nmol
・活性化剤0.5mM	7.15nmol (+16%)
・活性化剤0.1mM	6.70nmol (+9%)

【0029】インビボでの試験で得られた結果は、グルコシル化レスベラトロールからのレスベラトロールの有意な放出を示している。その放出は更にグルコシダーゼの活性化剤の存在下で増大させることができる。その一方で、10μm以下の比較的弱い濃度でレスベラトロールの作用がインビトロ試験によって示された。グルコシル化レスベラトロールからのレスベラトロールの量的に

は制限されているが継続時間の長い放出は、特に化粧品への利用に適している。括弧内のパーセンテージは活性化剤のない状態での対照と比較した場合の、放出されたレスベラトロールの分子数の増加割合を示している。

【0030】実施例2: 本発明の化粧品組成物の処方例
本発明の一化粧品組成物は以下のように処方される:

トリートメントクリーム

セチルアルコール	1.05%
PEG20ステアラート (ICI社から市販のMyrj49)	2%
シクロメチコン	6%
4',5-ジヒドロキシシスチルベン-3-O-β-モノ-D-グルコシド	0.5%
1-O-メチル-β-D-グルコピラノシド	0.3%
カーボマー	0.6%
グリセリン	3%
トリエタノールアミン	1%
防腐剤	0.5%
脱塩水	全体を100%とする量

【手続補正書】

【提出日】平成13年9月11日(2001.9.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

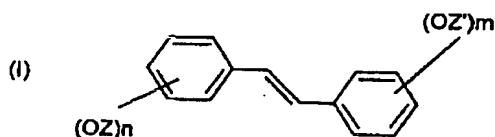
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I):

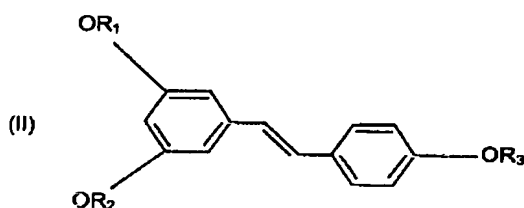
【化1】



〔上式中、 n は1から5の整数であり、 m は0から5の整数であり、 Z と Z' は同一又は異なってもよく、水素原子又はグルコシル基を表し、 Z 又は Z' の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕のグルコシル化ヒドロキシスチルベンを含有する局所適用組成物。

【請求項2】 グルコシル化ヒドロキシスチルベンが、次の一般式 (I) :

【化2】



〔上式中、 R_1 、 R_2 と R_3 は、同一又は異なってもよく、ヒドロキシル基又はグルコシル基を表し、少なくとも R_1 又は R_2 又は R_3 の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕の化合物「グルコシル化レスベラトロール」である請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 グルコシル化ヒドロキシスチルベン又は該化合物の混合物が、以下の化合物の群：

- 3,4'-ジヒドロキシスチルベン-5-O- β -グルコシド、
- 3,5-ジヒドロキシスチルベン-4'-O- β -グルコシド、
- 4',5-ジヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、
- 4'-ヒドロキシスチルベン-3,5-O- β -ジグルコシド、
- 5-ヒドロキシスチルベン-3,4'-O- β -ジグルコシド、
- 3-ヒドロキシスチルベン-4',5-O- β -ジグルコシド、
- スチルベン-3,4',5-O- β -トリグルコシド、
- 4'-メトキシ-3',5-スチルベンジオール-3-O- β -グルコシド、
- 3,5,4'-トリヒドロキシスチルベン-2-O- β -グルコシド、
- 3',4,5'-トリヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、
- 5-ヒドロキシスチルベン-3-O- β -グルコシド、
- 3-ヒドロキシスチルベン-5-O- β -グルコシド、

— スチルベン-3,5-O- β -ジグルコシド、から選択される請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 グルコシル化レスベラトロールが4',5-ジヒドロキシスチルベン-3-O- β -D-グルコシドである請求項2に記載の組成物。

【請求項5】 グルコシル化レスベラトロールがインビトロ培養されたビティス・ヴィニフェラの細胞から単離されたことを特徴とする請求項2又は4に記載の組成物。

【請求項6】 グルコシダーゼの活性化剤を更に含有することを特徴とする請求項1ないし5の何れか1項に記載の組成物。

【請求項7】 グルコシダーゼの活性化剤が1-O-メチル- β -D-グルコピラノシドであることを特徴とする請求項6に記載の組成物。

【請求項8】 0.01%から10%、好ましくは0.1%から5%のグルコシダーゼの活性化因子を含有することを特徴とする請求項6又は7に記載の組成物。

【請求項9】 1種のグルコシダーゼの阻害剤を更に含有することを特徴とする請求項1ないし5の何れか1項に記載の組成物。

【請求項10】 グルコシル化ヒドロキシスチルベンが植物抽出物であることを特徴とする請求項1ないし9の何れか1項に記載の組成物。

【請求項11】 グルコシル化レスベラトロールが、ビティス・ヴィニフェラの組織又はポリゴナム・カスピデイタム (*Polygonum cuspidatum*) の組織、特にブドウの皮からの抽出物であることを特徴とする請求項10に記載の組成物。

【請求項12】 グルコシル化ヒドロキシスチルベンがワイン抽出物であることを特徴とする請求項1ないし9の何れか1項に記載の組成物。

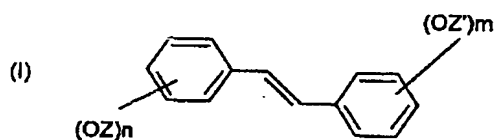
【請求項13】 4から7のpHに処方されることを特徴とする請求項1ないし12の何れか1項に記載の組成物。

【請求項14】 0.01%から10%、好ましくは0.1%から5%のグルコシル化ヒドロキシスチルベンを含有することを特徴とする請求項1ないし13の何れか1項に記載の組成物。

【請求項15】 請求項1ないし14の何れか1項に記載の組成物を皮膚に適用することにより角質層にヒドロキシスチルベンを放出する美容処理方法。

【請求項16】 皮膚の色素沈着に抗し、皮膚と毛包の老化の兆候を予防し、顔の色艶を改善し、顔の皮膚を滑らかにし、皮膚のシワと小ジワを予防し又は手入れし、表皮再生プロセスを活性化するための薬剤であって、一般式 (I) :

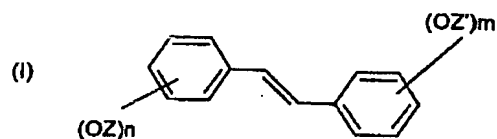
【化3】



〔上式中、nは1から5の整数であり、mは0から5の整数であり、ZとZ'は同一又は異なってもよく、水素原子又はグルコシル基を表し、Z又はZ'の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕のグルコシル化ヒドロキシスチルベンを含んでなる薬剤。

【請求項17】 皮膚への塗布時にヒドロキシスチルベンに変換されるヒドロキシスチルベンの前駆体であつて、一般式(I)：

〔化4〕



〔上式中、nは1から5の整数であり、mは0から5の整数であり、ZとZ'は同一又は異なってもよく、水素原子又はグルコシル基を表し、Z又はZ'の少なくとも一つがグルコシル基であると理解される〕のグルコシル化ヒドロキシスチルベンからなる前駆体。

【請求項18】 局所適用用組成物に含まれることを特徴とする請求項17に記載の前駆体。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

X 4 C 0 8 8

45/00

45/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/00

43/00

43/00

1 1 1

1 1 1

// C 0 7 H 15/203

C 0 7 H 15/203

(72)発明者 メユール ブリュノ

フランス国 92800 ヴィルジュイフ、プ

ラス ドゥ ラ フォンテーヌ 2

Fターム(参考) 4C057 BB02 BB03 CC01 DD01 JJ23

4C083 AA03 AA121 AD201 CC02

EE01 EE12 EE13

4C084 AA17 MA63 NA03 NA15 ZA89

ZA91 ZC19 ZC20

4C086 AA01 EA08 MA01 MA04 MA63

NA03 NA15 ZA89 ZA91 ZC19

ZC20

4C087 AA01 BC01 CA09 CA37 MA63

NA02 NA15 ZA89 ZA91 ZC19

ZC20

4C088 AB56 AC04 AD15 BA08 BA13

BA32 CA03 MA63 NA03 NA15

ZA89 ZA91